



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 41 14 908 A 1**

51 Int. Cl.⁵:
A61 K 31/19
A 61 M 1/14

21 Aktenzeichen: P 41 14 908.4
22 Anmeldetag: 7. 5. 91
43 Offenlegungstag: 12. 11. 92

DE 41 14 908 A 1

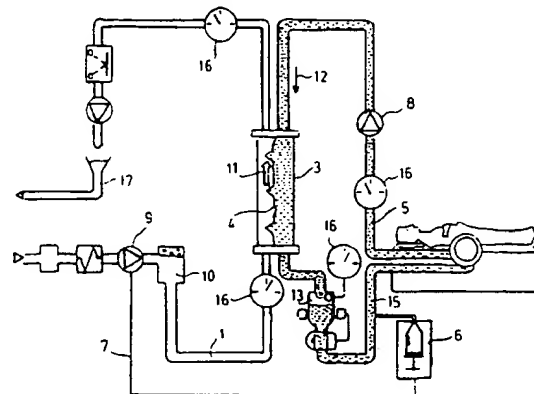
71 Anmelder:
Sodemann, Klaus, Dr.med., 6056 Heusenstamm, DE

74 Vertreter:
Mitscherlich, H., Dipl.-Ing.; Körber, W., Dipl.-Ing.
Dr.rer.nat.; Schmidt-Evers, J., Dipl.-Ing.; Melzer, W.,
Dipl.-Ing., Pat.-Anwälte; Schulz, R., Dipl.-Phys.
Dr.rer.nat., Pat.- u. Rechtsanw., 8000 München

72 Erfinder:
gleich Anmelder

54 Dialyselösung zur Dialysebehandlung, Konzentrat und Vorrichtung zur Dialysebehandlung

57 Die Erfindung betrifft eine Dialyselösung für ein neuartiges Dialysierverfahren. Die Dialyselösung ist calciumfrei und benutzt Natriumcitrat als Puffer. Die Erfindung umfaßt weiterhin eine neue Vorrichtung zur Dialysebehandlung, bei der dem Blutkreislauf hinter der Dialysierzelle 3 mit einer Pumpe 6 Calcium zugeführt wird.



DE 41 14 908 A 1

Best Available Copy

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Dialysebehandlung und bezieht sich insbesondere auf eine calciumfreie, citrathaltige Dialyselösung, ein Konzentrat zu deren Herstellung und eine Vorrichtung zu deren Anwendung.

Seit ungefähr 30 Jahren wird Heparin zur Gerinnungshemmung bei Dialysebehandlungen eingesetzt. Dabei wird das Heparin mittels Infusion über eine Pumpe dem Blut auf der Eingangsseite der Dialysierzelle (= Membranfilter) zugeführt. Heparin hat die Eigenschaft, durch Komplexbildung mit Antithrombin III konzentrationsabhängig die Fibrinbildung und dadurch die Blutgerinnung zu hemmen. Nachteilig ist an diesem Verfahren, daß die Blutgerinnung nicht nur im extrakorporalen Kreislauf gehemmt wird, sondern im gesamten Organismus, so daß sich die Blutungsbereitschaft an inneren Organen (z. B. Magen) oder aus Operationswunden erhöht. Infolge des langsamen Abbaus in der Leber (Halbwertszeit von 70 min. bei Gesunden) besteht die Wirkung auch nach Beendigung der Hämodialyse.

Es wurde versucht, die Nachteile, die bei der Verwendung von Heparin auftreten, durch die Verwendung von niedermolekularem Heparin, das weniger Blutungskomplikationen aufgrund der geringeren Thrombinhemmung verursachen soll, zu vermindern. Dieses Präparat ist allerdings teurer, und der Nutzen gegenüber unfractioniertem Heparin ist bislang nicht gesichert.

Des weiteren wurde versucht, durch regionale Zugabe von Protaminchlorid (-sulfat) unmittelbar vor Wiedereintritt des Blutes in den Patientenkreislauf den Heparineffekt auf zuheben; dieses Konzept der regionalen Antikoagulation hat sich jedoch infolge später einsetzender erneuter Gerinnungshemmung durch Dissoziation des Heparin-Protamin-Komplexes (Barthels/Poliwoda, Gerinnungsanalysen, S. 108–109, Stgt., 1987) in der Praxis nicht bewährt. Die Verwendung von Prostacyclinen befindet sich allenfalls im Experimentalstadium und ist mit Nebenwirkungen auf das Kreislaufsystem verbunden; ein derartiges Medikament ist für diesen Zweck nicht zugelassen.

Es ist auch bekannt, daß Trinatriumcitrat als gerinnungshemmende Substanz z. B. bei Blutkonserven eingesetzt wird. Der Effekt beruht auf der Bindung von Ca^{2+} - und Mg^{2+} -Ionen, die dadurch dem Ablauf der Gerinnungskaskade nicht mehr zur Verfügung stehen. Von Morita et al. (The American Journal of Medical Science, Juli 1961, Bd. 242, S. 72/32–83/43) sind Versuche unternommen worden, Trinatriumcitrat zur Dialysebehandlung einzusetzen. Dabei wurde das Trinatriumcitrat durch Infusion ins Blut unmittelbar vor dem Filter als gerinnungshemmende Substanz zugeführt. Durch die Infusion von Trinatriumcitrat kommt es aber zu einer Überladung des Blutes mit Natriumionen, die gefährliche Verschiebungen der Osmolarität und Entwicklung von hohem Blutdruck zur Folge haben kann. Erneut wurde dieses Verfahren 1983 von Pinnick et al. (NEJM, 1983, Bd. 308, S. 258–263) aufgegriffen. Als Nachteil erwies sich hierbei jedoch, daß es infolge der Verstoffwechselung von 1 mMol Citrat zu 3 mMol Bikarbonat zu lebensbedrohlichen metabolischen Alkalosen kam (Silverstein et al., ASAIO Trans, 1989, Bd. 35, S. 22–25), so daß von einer Anwendung von Trinatriumcitrat in Form einer Infusion abgeraten wird.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die oben beschriebenen Nachteile, die bei der Verwendung von Heparin bzw. Trinatriumcitrat als In-

fusionslösung auftreten, zu beheben.

Diese Aufgabe wird mit einer Dialyselösung nach dem Patentanspruch 1 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen, ein zur Herstellung der erfindungsgemäßen Dialyselösung dienendes Konzentrat und eine für das neue citratgepufferte Dialyseverfahren geeignete Vorrichtung sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die mit der Erfindung erzielten Vorteile liegen nun darin, daß Citrationen mittels Diffusion aus der calciumfreien citrathaltigen Dialyselösung dem Blut zugeführt werden, wodurch im Membranfilter die gerinnungshemmende Wirkung der Citrationen eintritt; das dem Blut zugeführte Citrat wird über den Citratzyklus (auch Krebs-Zyklus genannt) im Körper abgebaut.

Eine mögliche "Citratintoxikation" durch Mangel an freiem ionisiertem Calcium wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren dadurch vermieden, daß nach dem Filter (der Dialysierzelle), in dem die Diffusion stattfindet, Calciumionen mittels einer Pumpe kontinuierlich zugegeben werden.

Eine vorteilhafte Ausgestaltung der Erfindung wird im folgenden näher beschrieben.

Bei der citratgepufferten Dialyse wird Natriumcitrat anstelle von Natriumacetat bzw. -bikarbonat als Puffer verwendet. Das Citrat kann im Vergleich zu Acetat als mindestens gleichwertiger biologischer Puffer bezeichnet werden. Die Verstoffwechselung ist hoch und erfolgt im Citratzyklus.

Die Konzentration an Citrationen in der Dialyselösung liegt zwischen 5 bis 55 mMol/l, die der Natriumionen zwischen 0130 bis 165 mMol/l.

In der erfindungsgemäßen Dialyselösung liegt das Verhältnis der Citrationenkonzentration und der Natriumionenkonzentration zwischen 1:33 (= 5:165) und 1:3 (= 55:165). Üblicherweise wird den Dialysezentren nicht die Dialyselösung angeliefert, sondern ein Konzentrat, das für die Anwendung mit Wasser verdünnt wird. Das nach der Erfindung zu verwendende Konzentrat enthält also Citrat und Natrium als lösliche Salze mit einem Ionenkonzentrationsverhältnis Citrat : Natrium zwischen etwa 1:33 und 1:3.

Die Figur zeigt eine schematische Darstellung der erfindungsgemäßen Vorrichtung, deren Wirkungsweise anhand des folgenden Ausführungsbeispiels beschrieben wird.

Die Dialyselösung 1 wird von einer Pumpe 9 durch eine Entgasungsvorrichtung 10 und dann durch die Dialysierzelle 3 mit einer Fließgeschwindigkeit von ca. 500 ml/min mit der durch den Pfeil 11 angedeuteten Strömungsrichtung gepumpt. In der Dialysierzelle 3 befindet sich eine Filtermembran 4, mit der die zu reinigende Flüssigkeit 5, d. h. das Blut, in Kontakt gebracht wird. Das Blut 5 wird mit der Pumpe 8 in der durch den Pfeil 12 angedeuteten Gegenrichtung durch die Dialysierzelle 3 gepumpt, meist mit einer Geschwindigkeit von 200 ml/min. Im Blutkreislauf ist hinter der Dialysierzelle 3 eine Entgasungsvorrichtung 13 angeordnet.

In der Dialysierzelle findet der Austausch der Stoffwechselprodukte und die Einstellung des Ionengleichgewichts zwischen dem Dialysepuffer und dem Blut mittels Diffusion entlang eines Konzentrationsgradienten statt. Die so in das Blut diffundierten Citrationen binden nun die noch vorhandenen freien Ca^{2+} -Ionen und verhindern so die Blutgerinnung.

Die Gefahr einer "Citratintoxikation" durch Abfall der Plasmaspiegel des freien ionisierten Ca^{2+} wird dadurch vermieden, daß hinter der Dialysierzelle eine Pumpe 6 angeordnet ist, mit der Ca^{2+} - und gegebenen-

falls Mg^{2+} -Ionen dem Blut dosiert wieder zugeführt werden. Die Zugabe der Ca^{2+} -Ionen liegt zwischen 10–30 mMol/h. Die Dialysatpumpe 9 und die Calcium-Pumpe 6 müssen mechanisch oder elektrisch über eine Steuerleitung 7 in der Weise miteinander verbunden sein, daß beide Pumpen nur gleichzeitig arbeiten können bzw. ein Alarm bei Stillstand einer Pumpe eintritt, der gleichzeitig zur Inaktivierung der anderen Pumpe führt. Im Blutkreislauf und im Weg der Dialysatlösung sind Strömungsmeßgeräte 16 angeordnet. Die verbrauchte Dialysatlösung wird mit einem Ablaufrohr 17 abgezogen.

Patentansprüche

1. Dialyselösung zur Dialysebehandlung mit künstlichen Nieren, dadurch gekennzeichnet, daß die Dialyselösung höchstens 0,2 mMol/l Calcium und zwischen etwa 5 und etwa 55 mMol/l Citrationen und zwischen etwa 130 und etwa 165 mMol/l Natriumionen enthält.
2. Dialyselösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Citrationenkonzentration vorzugsweise zwischen 10 und 20 mMol/l beträgt.
3. Dialyselösung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung 4,68 g/l NaCl, 5,88 g/l Natriumcitrat und 0,15 g/l KCl enthält.
4. Dialyselösung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung 14,12 g/l Natriumcitrat und 0,31 g/l KCl enthält.
5. Dialyselösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung folgende Ionenzusammensetzung aufweist:

Na^{+}	140 mMol/l
K^{+}	2 mMol/l
$Citrat^{3-}$	20 mMol/l
Cl^{-}	82 mMol/l

6. Dialyselösung nach Anspruch 1, insbesondere zur Verwendung bei einer Behandlung mit langsamen Dialysatflüssen von etwa 15–30 ml/min, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung folgende Ionenzusammensetzung aufweist:

Na^{+}	144 mMol/l
K^{+}	4 mMol/l
$Citrat^{3-}$	48 mMol/l
Cl^{-}	4 mMol/l

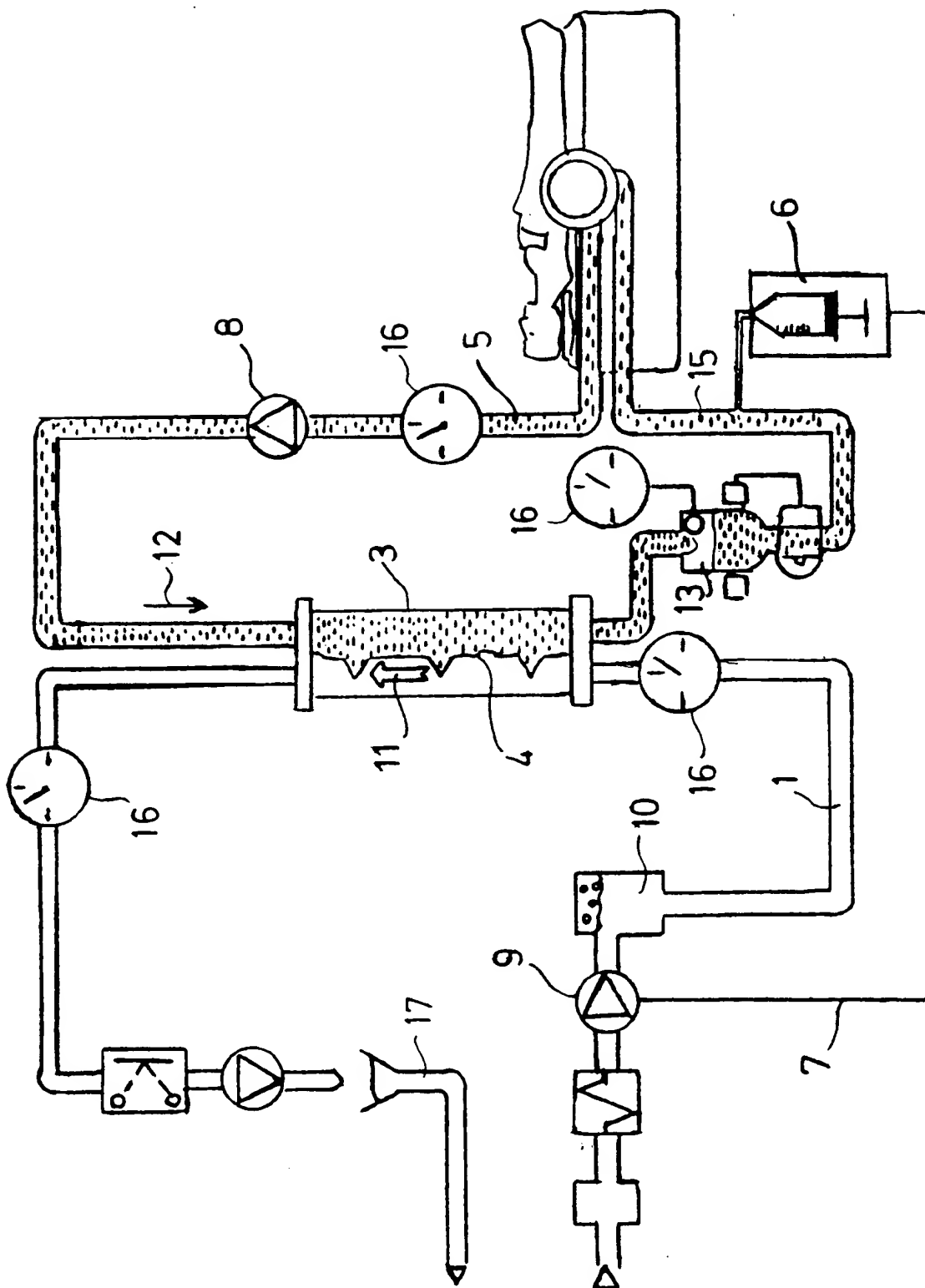
7. Konzentrat zur Herstellung einer Dialyselösung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis des Citrat-Anteils zum Natrium-Anteil zwischen etwa 1:33 und etwa 1:3 beträgt, wobei die Anteile in mMol gemessen werden.

8. Vorrichtung zur Dialysebehandlung mit künstlichen Nieren mit einer Dialysierzelle (3), einer Förderpumpe (8) für das Patientenblut und mit einer Förderpumpe (9) für die Dialysatlösung, dadurch gekennzeichnet, daß an der Leitung (15) zur Blutrückführung nach der Dialysierzelle (3) eine Dosierpumpe (6) angeordnet ist, die aus einem Vorratsbehälter Ca^{2+} - und/oder Mg^{2+} -Ionen dem Patientenblut zuführt.

9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Förderpumpe (9) für die Dialysatlösung und die Dosierpumpe (6) mechanisch oder elektrisch über eine Steuerleitung (7) so miteinander verkoppelt sind, daß sie nur gleichzeitig arbeiten können.

10. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Förderpumpe (9) und die Dosierpumpe (6) mit einem Stillstands-Alarmgeber versehen sind.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen



Best Available Copy 208 046/162